Practische Versuche am Krankenbett

über die

diuretische und antihydropische Wirkung

des

Theocin (Theophyllin).

INAUGURAL-DISSERTATION

VERFASST UND DER

HOHEN MEDICINISCHEN FAKULTÄT

DER

KGL. BAYER. JULIUS-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT WÜRZBURG

ZUR

ERLANGUNG DER DOCTORWÜRDE

VORGELEGT VON

ZACHARIAS RATTNER

APPROB. ARZT

AUS

MEMEL.

WÜRZBURG.

V. N. SEUBERT'S BUCHDRUCKEREI.

1903.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Universität Würzburg.

Referent: Herr Geheimrat Prof. Dr. v. Leube.

Meinen teuren Eltern

in

Liebe und Dankbarkeit gewidmet.

Litteratur.

„Über Theocin (Theophyllin) als Diureticum“ von Prof. Dr. O. Minkowski, Köln. Therapie der Gegenwart Nov. 1902.

„Lehrbuch der Arzeimittellehre und Arzneiverordnungslehre“ von Prof. Dr. Tappeiner 1899.

„Über die Nierenfunktion und die Wirkungsweise der Diuretica“ von Dr. med. et phil. W. v. Sobieranski aus dem Arch. für experim. Pathol. und Pharmakol. Bd. 35, XIII.

„Über die diuretische Wirkung des Theocins“ von Dr. J. Meinertz (aus der inneren Abteilung des städtischen Krankenhauses in Charlottenburg, dirig. Arzt: Prof. Dr. Grawitz) mitgeteilt in den therapeutischen Monatsheften Heft 2 XVII. Jahrgang.

Über Theocin als diureticum hat in jüngster Zeit als erster Prof. Minkowski am Augusta-Hospital in Köln klinische Versuche angestellt, welche die mächtige harntreibende Kraft dieses erst neuerdings in den Arzneischatz eingeführten Mittels mit Evidenz nachwiesen. Mir selbst ist auf der medizinischen Abteilung des Julius-Hospitals zu Würzburg durch Herrn Geheimrat Prof. v. Leube ein zahlreiches geeignetes Krankenmaterial zu therapeutischen Versuchen zur Verfügung gestellt worden und ich teile hier meine Ergebnisse mit. Ehe ich jedoch die Wirkung dieses Mittels auf den Organismus auf Grund der am Kranken gemachten Erfahrungen wiedergebe, erscheint es mir angebracht und auch notwendig, auf die chemische Konstitution, die Herkunft und die pharmakologischen Eigenschaften des Theocin hier etwas näher einzugehen, indem ich mich hiebei im Wesentlichen an die Ausführungen Minkowski's halte, wie er sie in seiner in der „Therapie der Gegenwart" erschienenen Arbeit „Über Theocin (Theophyllin) als diureticum" niedergelegt hat.

Von den verschiedenen Derivaten des Purins, deren Konstitution uns durch die Untersuchungen von Emil Fischer erschlossen ist, sind es besonders die Methylsubstitutionsproducte des Xanthins, deren pharmakologische Wirkungen genauer erforscht und therapeutisch verwertet sind. Bis jetzt haben aber von diesen hauptsächlich nur die aus unseren Genussmitteln, dem Thee und Kakao, dargestellten Naturprodukte, das Coffeïn und Theobromin, letzteres namentlich in Form seiner Doppelsalze als Diuretin und Agorin, wegen ihrer diuretischen

Wirkungen Anwendung gefunden. Es war von vornherein zu erwarten, dass unter den zahlreichen übrigen Purinverbindungen noch weitere wirksame Substanzen sich vorfinden werden. Und in der That zeigten die Untersuchungen, welche Ach[1]) im Laboratorium von Schmiedeberg vor einiger Zeit ausgeführt hat, dass nicht nur das Trimethylxanthin (Coffeïn) von sämtlichen drei isomeren Dimethylxanthinen (Theobromin, Theophyllin und Paraxanthin) an Wirksamkeit übertroffen wird, sondern auch, dass von diesen letzteren das bisher allein beachtete Theobromin in seinen diuretischen Wirkungen gegen seine Isomeren wesentlich zurücksteht. Das Paraxanthin schien noch etwas nachhaltiger zu wirken, als das Theophyllin; doch war der Unterschied nicht gross.

Das von Salomon zuerst im menschlichen Harne gefundene Paraxanthin hat bis jetzt in grösseren Mengen technisch noch nicht dargestellt werden können. Das in den Blättern des Theestrauches Thea chinensis neben dem zu 2,0% vorhandenen Coffeïn nur in Spuren vorkommende und von Kossel[2]) zuerst 1888 aus dem Thee-Extrakt isolirte Theophyllin konnte, so lange man eben nur sich auf diese Darstellung beschränken musste, für therapeutische Zwecke wegen seines enorm hohen Preises (derselbe berechnete sich gegen 12000 Mk. pro Kilo) nicht in Betracht kommen. Nachdem es nun aber im vorigen Jahre Traube[3]) gelungen war, synthetische Methoden für den künstlichen Aufbau der Xanthinkörper aus der Cyanessigsäure zu finden, erwies sich gerade

[1]) Ach, Über die diuretische Wirkung einiger Purinderivate. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 44, 5. 319. 1900.

[2]) Kossel, Zeitschrift f. physiol. Chemie. Bd. 13, S. 298. 1888.

[3]) Traube, Bericht der Deutschen chem. Gesellschaft. Jahrgang 33, S. 3052. 1901.

die Synthese des Theophyllins als technisch besonders leicht ausführbar, so dass seine Verwertung für die Therapie möglich wurde.

Die Darstellung des Thocins nach dem Verfahren von Traube ist in grösserem Maasstabe von den Farbenfabriken vorm. Friedrich Bayer & Co. in Elberfeld aufgenommen worden.

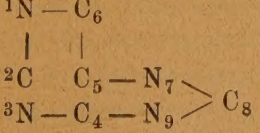
Das auf bezeichnetem Wege im Grossen dargestellte Theophyllin ist unter dem Namen Theocin dem Arzneischatz einverleibt worden. Es ist ein weisses, geruchloses, schön krystallisirtes Pulver vom Schmelzpunkt 268°. Die Löslichkeitsverhältnisse des Theocin sind nach den Angaben von Prof. Dreser folgende:

1 Teil Theocin gebraucht zur Lösung

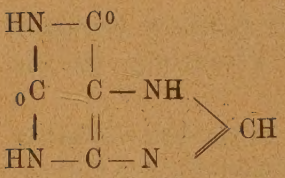
	bei 15—18°	bei 37° C.
Wasser	179 Teile	85 Teile
0,25% HCl (Magensalzsäure)	172 „	71,5 „
1% Soda (Darmsoda)	64 „	39,5 „

Das Theocin ist also bedeutend leichter löslich als Theobromin, dessen Löslichkeit 1 : 1600 beträgt. Von den Salzen des Theocins ist am leichtesten löslich das Ammoniumsalz, nächstdem das Kaliumsalz, am schwersten das Natriumsalz.

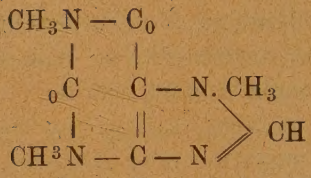
Der Vollständigkeit halber sei hier die chemische Konstitution der in Rede stehenden Substanz aufgeführt; sie ist aus folgenden Formeln ersichtlich:



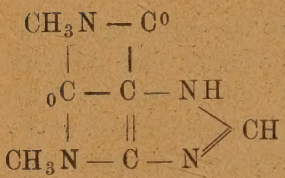
Purinkern



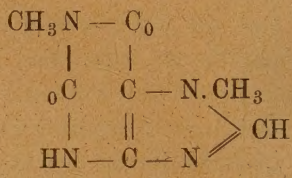
2. 6. Dioxypurin.
Xanthin.



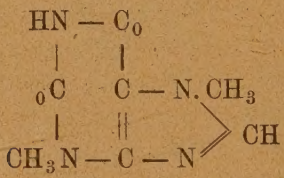
1. 3. 7. Trimethylxanthin.
Coffeïn.



1. 3. Dimethylxanthin.
Theophyllin (Theocin).



1. 7. Dimethylxanthin.
Paraxanthin.



3. 7. Dimethylxanthin.
Theobromin.

Die in den Pflanzen enthaltenen stark wirksamen Stoffe, denen also auch das neue Präparat Theocin nunmehr zuzurechnen wäre, sind sehr häufig alkalische, stickstoffhaltige Körper, welche mit Säuren meist gut krystallisierende, wasserlösliche Salze bilden. Es gehört zu dem pharmakologischen Charakter aller dieser Stoffe, die wir mit dem gemeinsamen Namen Alkaloïde oder Pflanzenbasen bezeichnen, dass sie in hohen Dosen specifische Gifte des Nervensystems oder der Muskeln sind. Nach Art und Ort der Wirkung gehen sie weit auseinander.

Bezüglich der pharmakologischen Eigenschaften des Theophyllins ist nach den Angaben Minkowski's bemerkenswert, dass seine Giftigkeit ungefähr der des Coffeïns gleichzusetzen ist. Die krampferregende Dosis giebt Dreser nach Versuchen an Katzen mit 0,1g pro 1 kg Körpergewicht an. Die dem Coffeïn eigene Erhöhung der specifischen Wirkung auf die Kraft des Blutcirculationssystems und Vergrösserung des Pulsvolumen tritt beim Theocin ebenso wenig hervor, wie beim Theobromin. Dagegen zeigen sich die erregenden Wirkungen auf das Nervensystem, die dem Theobromin (das im ganzen analoge, jedoch schwächere Wirkung, mit Ausnahme jener auf die Niere, hat als das Coffeïn) fehlen, beim Theophyllin fast in gleicher Weise wie beim Coffeïn. Betreffs der diuretischen Wirksamkeit zeigte sich in Tierversuchen das Theocin dem Coffeïn deutlich überlegen.

Versuche über die Ausscheidungsformen verfütterten Theocins beim Hund zeigten, dass es besonders als 3-Monomethylxanthin im Harn erscheint, ein kleiner Teil Theocin geht als solches durch und ein weiterer kleiner Teil als 1-Monomethylxanthin.

Die Wirksamkeit des Theophyllins als Diureticum hat Dreser bereits auf der diesjährigen Naturforscherversammlung in seinem Correferat zu v. Leube's Referat „über physiologische Albuminurie" erwähnt. Durch eine sinnreiche Kombination physikalisch-chemischer Methoden, indem er das Verhältnis der Gefrierpunktserniedrigung zur elektrischen Leitfähigkeit im Harne bestimmte, gelangte Dreser zu dem Schlusse, dass das Theophyllin nicht nur das Harnwasser vermehrt, sondern auch die Gesamtzahl der in der Minute ausgeschiedenen Moleküle steigert, und zwar besonders dadurch, dass zunächst Electrolyte (Salze) in noch stärkerem Maasse

als nicht Nichtelektrolyte hinausbefördert werden. Er führte dann aus, dass demnach unter Zugrundelegung der v. Koranyischen Theorie der Wassersucht eine besonders günstige Wirkung des Theophyllins als antihydropicum erwartet werden müsste.

Aus Versuchen Minkowski's an Patienten und seinen uns mitgeteilten Fällen geht hervor, dass sich diese Erwartung im vollen Umfange bestätigt hat. Die diuretische Wirkung des Theocin machte sich fast bei allen seinen Kranken bemerkbar; am wirksamsten, wenn auch weniger nachhaltig, erwies sich nach diesem Autor das Theocin in den Fällen, in welchem beträchtliche Oedeme bestanden. Indem also das Theocin im wesentlichen seiner antihydropisch-diuretischen Wirkungsweise wegen unsere Aufmerksamkeit in hohem Maase verdient, dürfte es angebracht sein, bevor wir zu der Wiedergabe der gemachten Versuche schreiten, an dieser Stelle noch einige allgemeine Bemerkungen über Nierenfunktion und Wirkungsweise der Diuretica einzuflechten.

Trotz sehr zahlreicher Arbeiten und vieler interessanten Entdeckungen ist die Funktion der Niere noch nicht genügend erforscht. Deshalb existieren bis jetzt noch verschiedene Anschauungen, welche uns den Vorgang der Nierensekretion erklären wollen.

Von den drei Theorien der Harnabsonderung ist die Bowman-Heidenhain'sche, neuerdings auch „vitale" (?) genannt, in erster Linie anzuführen; nach dieser sollen das Wasser und die Salze durch den glomerulus, die specifischen Harnbestandteile dagegen (Harnstoff, Harnsäure u. s. w.) durch die tubuli contorti ausgeschieden werden.

Die zweite ist von C. Ludwig angegeben; dieser Forscher lässt nicht nur die Absonderung des Wassers

durch die glomeruli erfolgen, sondern nach ihm sollen auch die gesamten festen Harnbestandteile bereits in der Kapsel in verdünnter Lösung auftreten. Diese verdünnte Lösung giebt bei langsamem Passieren durch die Harnkanälchen, unter Vermittlung des Epithels derselben, das Wasser an die umspülenden Flüssigkeiten (Lymphe) ab und auf diese Weise erlangt das aus der Papille hervortretende Sekret allmählich seine Konzentration.

Die dritte Theorie von Küss ist nur eine Modifikation der Ludwig'schen; nach ihr soll das Blutserum samt allen Bestandteilen den glomerulus passieren, wie das der Fall ist bei serösen Transsudaten, und nachher das Albumin durch die tubuli contorti wieder zur Resorption gelangen. Nach Küss also bildet das Blutserum minus Eiweissstoffe den Harn. Diese Theorie ist trotz unterstützender Beobachtungen von Posner und Rilbert nicht haltbar.

Von diesen 3 Theorien hat die Bowman-Heidenhainsche in letzter Zeit ziemlich allgemeine Aufnahme gefunden dank den bekannten Arbeiten von Heidenhain über die Absonderung des indigschwefelsauren Natron oder Indigocarmin und seinen theoretischen Auseinandersetzungen.

Hinsichtlich der Wirkung der die Nierenfunktion beeinflussender Arzneien könnte man schon aus den ältesten Experimenten über Diuretica mit Wahrscheinlichkeit schliessen, das die eigentlichen Diuretica auf verschiedene Weise die Niere beeinflussen, und zwar könnte dies auf zweierlei Weise geschehen, entweder durch Steigerung des Filtrations- resp. osmotischen Vermögens oder durch Beeinflussung der Epithelien der tubuli. Zu diesen eigentlichen oder specifischen Diuretica d. h. eben Mitteln, die auf die Niere selbst einwirken, denen jetzt das Theocin anzureihen wäre,

würden anerkanntermassen das Coffeïn Theobromin einige ätherische Öle und deren Drogen, insbesondere Oleum Terebinthinae und Salze der Schwermetalle, insbesondere Calomel zuzurechnen sein. Bei diesen diuretischen Mitteln, die weder durch vermehrte Flüssigkeitszufuhr noch durch Wasserentziehung aus den Geweben, noch durch Erhöhung des Blutdruckes (Digitalis) oder durch centrale nervöse Einflüsse wirken, sind wir einfach anzunehmen gezwungen, dass sie ihren Angriffspunkt in der Niere selbst haben müssen. Entsprechend dem komplizierten Baue dieses Organs ist dieser Angriffspunkt nicht bei allen Mitteln der gleiche. Die Differenzen, die man z. B. in der Nierenthätigkeit bei verschiedenen Tiergattungen findet, sind, wie aus vergleichend-anatomischen Studien hervorgeht, zum grössten Teil durch den differenten Bau der Niere, hauptsächlich der tubuli contorti, und auch durch die verschiedene Zusammensetzung des Blutes und anderer Gewebe bedingt. Einige dieser diuretica scheinen auf die glomeruli, andere mehr auf die Nierenepithelien zu wirken. Ein Beweis, dass die Diurese nur auf einer Einwirkung auf die Niere selbst beruhen kann, ist in dem Umstande zu erblicken, dass sie auch bei tiefer Chloroformnarkose und nach Durchreissung aller Nierennerven nicht ausbleibt.

Vergegenwärtigen wir uns die Indikationen, die uns auf die Anwendung harntreibender Mittel verweisen, so wären hier folgende zu nennen:

1. Wasseransammlungen im Körper, sei es im ganzen = allgemeiner Hydrops, sei es in einzelnen Teilen = Transsudate; in Betracht kämen hier also Herzaffektionen mit Stauungserscheinungen, Nephritiden mit allgemeinem Hydrops und abgegrenztere Oedeme aus lokaler Ursache.

2. Entzündungszustände der Niere und Harnwege,

um durch eine Verdünnung des Harns den Reiz dieser Salzlösung abzuschwächen.

3. Nephrolithiasis, um dem Krystallisationsbestreben des Harns entgegenzuwirken resp. die bereits gebildeten Konkremente wieder zu lösen.

4. Gifte, Toxine und andere im Körper abgelagerte pathologische Produkte, um die Ausscheidung derselben aus dem Organismus zu fördern.

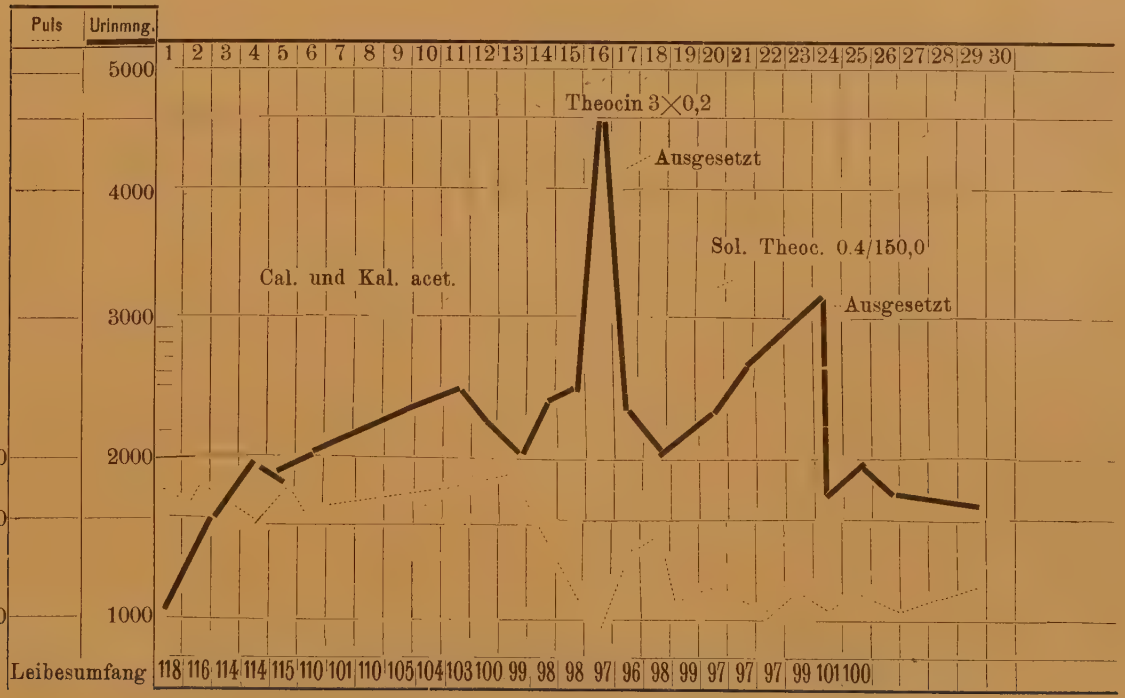
Die Versuche über die praktische Verwertung des Theocin, die ich zum grösseren Teil an von vornherein von mir selbst beobachteten Patienten, zum geringeren Teil an solchen Kranken angestellt habe, die schon früher mit Theocin behandelt und die ich nun weiterhin übernommen habe, erstrecken sich auf 28 Fälle, die ich, teilweise in wiederholt angestellten Versuchen, mit Theocin behandelt habe Es waren u. a. meist pleuritische Exsudate, dann Nephritiden mit allgemeinem Hydrops, ein Fall von Ascites infolge von Cirrhosis hepatis und einige Fälle von Herzaffektionen mit Stauungserscheinungen.

Bei allen diesen Beobachtungen, bei den einen mehr, bei andern wieder weniger, je nach dem Krankheitsprozess und natürlich abhängig von der Höhe der Dosierung trat die ziemlich starke harntreibende Wirkung des Medikaments deutlich zu Tage. Wenn auch die Intensität der Wirkung eine verschiedene war, so konnte ich dennoch in keinem der beobachteten Fälle ein völliges Versagen des wirksamen die Diurese anregenden Prinzips konstatieren.

Eine wenn auch geringe Steigerung der täglich produzierten Harnmenge machte sich stets auch bei den dem Versuche schwer zugänglichen Patienten bemerkbar; vorausschicken will ich hier die vielleicht selbstver-

ständliche aber wichtige Thatsache, dass bei allen Patienten während der Dauer des Versuches die zugeführte Quantität von Getränken die sonst vorher übliche Menge nicht überschreiten durfte. Die höchste Wirkung konnte ich in folgendem für die Beurteilung der Wirksamkeit des Theocins recht lehrreichem Falle erzielen:

Adam Kr., 36 Jahre, Artist. Cirrhosis hepatis, ascites (in der ascites-Flüssigkeit liessen sich Tuberkelbacillen nachweisen), hydrothorax, Albuminurie; seit drei Jahren, giebt Patient an, ein Anschwellen seines Unterleibes bemerkt zu haben; kurze Zeit nachher zeigte sich auch Ödem der Beine, sofortiges Erbrechen gleich nach dem Essen. Schon damals vor 3 Jahren suchte Patient Hilfe im Spital, worauf die Schwellungen zurückgingen und Patient sich relativ wohl fühlte, bis Pfingsten vor. Jahres wieder starke Atembeschwerden auftraten und die Schwellungen wieder zunahmen. Abdomen, penis und beide Beine waren stark oedematös geschwellt. Es wurden ihm im ganzen bei dreimaliger Punktion 89 l Wasser abgelassen. Drei Tage nach der letzten Punktion war das Wasser fast schon in ebenso reichlicher Menge wieder da als vorher. (Nach der letzten Punktion Bauchumfang 93 cm, drei Tage nachher 115 cm.) Im Verlaufe des Leidens sind wegen fortgesetzter Wasseransammlungen im Abdomen und dadurch ausgelöster hochgradiger Beschwerden mannigfachster Art noch weitere Punktionen notwendig. Unter dem abwechselnden Gebrauche von Calomel, Kalium aceticum, Coffeïn, Wernarzerwasser und zuletzt auch Digitalis gelingt es, die Urinmenge, die lange Zeit nicht über 1000 betrug, bis auf 2600 ccm aber nicht höher zu bringen. Trotzdem nehmen die Ödeme nicht mehr ab; es besteht beträchtliches Anasarka und Ascites höheren Grades. Auf mermaligen Gebrauch von Theocin à 0,2 in Pulverform steigt die Diurese bis auf 4500 ccm; unter dieser Theocindiurese sinkt der Leibumfang auf 96 cm, was bisher nur durch Punktion hat erreicht werden können. Wegen starker Kopfschmerzen jedoch und Diarrhoe muss das Mittel ausgesetzt werden und sofort sinkt die 24 h Harnmenge wieder bis unter 2000 ccm herab. Da diese Beschwerden nachlassen, wird Theocin als Solution 0,4/150,0 3—5 Esslöffel täglich gegeben, so dass Patient pro die höchstens 0,2 Theocin in sich aufnimmt. Die Diurese steigt wieder an, wenn auch nicht in dem Maasse wie früher. Kopfweh und sonstige schädliche Nebenerscheinungen bleiben aus. Der weitere Verlauf ist bei einem Blick auf die nachfolgende Kurve ersichtlich:


Puls
Urinmng.
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30
5000
4000
3000
2000
1000
90
80
70
Theocin 3×0,2
Ausgesetzt
Sol. Theoc. 0.4/150,0
Ausgesetzt
Cal. und Kal. acet.
Leibesumfang
118 116 114 114 115 110 101 110 105 104 103 100 99 98 98 97 96 98 99 97 97 97 99 101 100

Puls und Atmung zeigen keinerlei Veränderungen; der Puls vor Beginn der Theocinbehandlung 80—88 in der Min. weist während des Gebrauches von Theocin 72—76 Schläge in der Min. auf.

Schon aus diesem Beispiel allein geht hervor, dass der Anwendung des Theocin in Form der Solution trotz oder vielleicht gerade wegen der relativ sehr kleinen Dose, vor dem bisherigen Gebrauch in Pulverform der Vorzug zu geben ist. Wenn auch, was im vorliegenden Falle nicht verschwiegen werden darf, während des Gebrauches der Theocinlösung beim Patienten leichtes Kopfweh sich ab und zu einstellte, so darf dieses in keiner Weise auf das Theocin selbst zurückgeführt werden, da Patient schon vor Einnahme dieses Medikaments an Kopfschmerzen litt.

Die Beobachtung Minkowski's, dass auch in Fällen, in welchen bereits durch andere Behandlungsmethoden die Harnausscheidung auf einen ziemlich hohen Grad gesteigert war, durch das Theocin noch weitere Steigerung erzielt wurde, findet durch diesen Fall seine Bestätigung. Ferner ist bemerkenswert, dass die Wirkung eine wenig nachhaltige war und mit dem Aussetzen des Medikaments die Urinproduktion wieder sehr rasch abfiel.

Ein vorzeitiger durch persönliche Angelegenheiten des Patienten bedingter Austritt aus dem Spital entzog den Kranken meiner weiteren Beobachtung; doch genügen die angegebenen Daten vollkommen zur Beurteilung der erzielten Theocinwirkung im vorliegenden Falle.

Ich wende mich nunmehr zur Besprechung einer im Hinblick auf die Anwendung und die Wirksamkeit unseres Medikaments recht wichtigen Kategorie von

Krankheitsprozessen, den verschiedenen pathologischen Veränderungen der Niere, wovon im Folgenden einige Beispiele aufgezählt sein mögen.

Vorausschicken muss ich hier, dass ich eine irgendwie schädliche Reizwirkung auf das Nierenparenchym bei keinem meiner mit Theocin behandelten Patienten, weder bei Nephritikern, noch Nicht-nephritikern bei besonders auf diesen Punkt gerichteter Aufmerksamkeit habe konstatieren können. Wo vor Anwendung der Arznei keine Eiweisausscheidung bestanden hatte, war eine solche auch nach Theocingebrauch nie aufgetreten. Wo schon von vornherein eine Albuminurie vorhanden gewesen, liess sich jedesmal mit Leichtigkeit entsprechend der Steigerung der Harnmenge eine Verringerung des procentischen Eiweissgehaltes nachweisen.

Im Nachfolgenden führe ich die einzelnen, mir zur Beobachtung überwiesenen Fälle der Reihe nach auf, um dann am Schlusse dieses Abschnittes summarisch das zu berichten, was man an der Hand dieser angestellten Versuche hat lernen können.

Max Sch., 50 Jahre, Taglöhner.

Nephritis interstitialis chronica, incompensatio cordis, emphysema pulmonum, ascites geringen Gerades.

Schon vor 14 Jahren hat Patient angeblich Hautwassersucht gehabt, die damals unter ärztlicher Behandlung zurückging. Pat. befindet sich seit nunmehr einem Jahre im Spital. 3 Tage vor seinem Eintritt hatte er eine heftige Erkältung infolge totaler Durchnässung des ganzen Körpers sich zugezogen; am Abend desselben Tages noch fühlte er, dass seine beiden Füsse um die Knöchelgegend herum stark geschwellt waren; in kurzer Zeit stellten sich dann heftige Gliederschmerzen, ziemlich starkes Kopfweh und hochgradiges Ödem beider Beine ein. Dazu gesellte sich noch eine ausgesprochene Cyanose und starke Dyspnoe exspirator. Der Thorax nahm immer mehr und mehr die für Emphysem char. Fassform an; die Atmung geschah nur noch mit Hilfe der accessorischen

Muskeln. Die Halsvenen zeigten sich abnorm stark gefüllt, was besonders bei der Exspiration sehr deutlich in die Erscheinung trat.

Das Herz ist anscheinend nach rechts verlagert und hypertrophirt; wegen der Überlagerung von seiten der emphysematösen Lunge lässt sich jedoch eine sichere auf physikalischer Untersuchungsmethode zu basirende Angabe hierüber nicht machen.

Das Abdomen ist etwas aufgetrieben; Fluctuation und Dämpfung ist, wenn auch nicht sehr deutlich ausgesprochen, vorhanden.

Die sich prall und glatt anfühlende percussorisch nachweisbar vergrösserte Leber steht in der Mammillarlinie eine Handbreite unter dem Rippenbogen, in der Mittellinie zwei Fingerbreiten über dem Nabel.

Die Patellarreflexe sind stark gesteigert. Augenbefund normal. Bei der Aufnahme findet sich im Urin ein 4‰ Albumengehalt. Die mikrosk. Untersuchung ergiebt vereinzelt hyaline Cylinder, rote und weisse Blutkörperchen. Die 24h Harnmenge beträgt 900 ccm. das specifische Gewicht 1010; unter Digitalis-Anwendung Urinmenge vorübergehend bis auf 1500 ansteigend, an einem Tage bis auf 1800. Digitalis wird schliesslich weggelassen und bei dem chronischen Verlauf dieser Krankheit, bei der ja erfahrungsgemäss bekanntlich die Dauer und das Alter des Krankheitsprozesses direkt proportional ist der täglich producirten Harnmenge, tritt mit der Zeit, sozusagen symptomatisch, eine erhebliche Steigerung der Diurese, unbeeinflusst natürlich von jeder Therapie, in die Erscheinung; bis auf 3600 ccm ansteigend. Die Ödeme sind analog dem sonstigen Verhalten bei chronischer Nephritis im Schwinden begriffen; daneben besteht aber ein äusserst starker quälender Husten. Albumengehalt, anfangs noch relativ stark, nimmt successive ab. Eine Theocinbehandlung ist in diesem Stadium bei guter Diurese und mangelndem Hydrops natürlich, da keine Indikation vorhanden, zwecklos und nicht am Platze und der Fall wäre auch in der That z. Z. da ich ihn übernahm, für unsere Untersuchung gar nicht verwendbar, wenn nicht urplötzlich eine Veränderung im Krankheitsbilde eingetreten wäre, die den Fall zu Versuchszwecken geeignet erscheinen liess. Es tritt nämlich plötzlich auf der Basis dieser chronischen Nephritis ein acutes Aufflammen der Entzündung in den Vordergrund der Erscheinungen. Die Harnmenge ist ganz erheblich vermindert, Albumengehalt bis 4‰, Auftreten von Ödemen: mit der gesteigerten Eiweissausscheidung und verminderten Harnmenge einhergehend tauchen urämische

Symptome auf: Kopfschmerzen, Schwindel etc. — Es werden wieder die verschiedenen sonst üblichen Diuretica gegeben. Die Urinmenge steigt bis auf 1250, spec. Gew. 1013. Albumengehalt 1,75‰. Pulsfrequens 96. Im Sediment finden sich vorzugsweise granulierte Cylinder.

Am 4. Tage bekommt Patient 3×0,25 Theocin als Pulver. Urinmenge 2800 ccm; spec. Gew. 1016. Pulsfrequ. 32. Albumengehalt 1‰.

Wegen starker Durchfälle (10mal am Tage) setze ich mit dem Mittel 4 Tage aus: Urinmenge 1300 ccm, spec. Gewicht 1016; Albumengehalt 3,5‰, Puls 96.

Am nächsten also 5. Tage der Behandlung verordnete ich dem Patienten Theocin als Lösung 0,4/150,0 — 5 × Tgl. 1 Essl.; also pro die 0,2 Theocin; danach: Urinmenge 1500; spec. Gewicht 1015, Albumengehalt 1,5‰.

Das Theocin in dieser Modifikation wird eine Zeitlang ohne jegliche Beschwerden auf das Beste vertragen. Die Steigerung der Diurese lässt während dieser Medikation nicht nach.

Da aber nach einigen Tagen Fieber, sehr starker Husten, ein sehr kleiner frequenter Puls, Kopfschmerzen und sonstige auf eine Komplikation hindeutende Erscheinungen in den Vordergrund treten, wird Theocin ausgesetzt. Sofort sinkt auch die Harnmenge und der Albumengehalt nimmt wieder dauernd zu.

Nach Rückgang geschilderter Phänomene erhält Patient wieder seine Theocinlösung; jedoch muss bald diese Therapie wieder ausgesetzt werden, da Patient selbst bei diesen kleinen Dosen d. h. 0,04 pro dosi jetzt mit regelmässig auftretender Diarrhöe prompt reagiert.

Da nun nach einiger Zeit die für chronische Nephritis charakteristische Symptomatologie das Krankheitsbild von neuem wieder zu beherrschen anfängt, liess ich den Patienten nunmehr aus der weiteren Beobachtung, zumal auch die oben angegebenen Versuchszahlen zur Beurteilung völlig genügen.

Ein ähnliches Ergebnis liefert auch folgender Fall:

Georg S., 19 Jahre, Schneidergeselle.

Nephritis parenchymatosa acuta.

Als Kind hatte Patient Scarlatina gehabt; sonst will er stets gesund gewesen sein; seine gegenwärtige Erkrankung begann vor 8 Tagen mit Appetitlosigkeit, Müdigkeit und relativ starken Kopfschmerzen. Bei der Aufnahme ins Krankenhaus zeigte Patient ein leicht gedunsenes Antlitz und Ödem der unteren Extremität beiderseits. Die Zunge ist belegt, die Herzaktion ist beschleunigt, zeitweise unregelmässig, Töne unrein. Die percussorischen Phänomene sprechen nicht für eine Vergrösserung.

Der Augenbefund ist normal.

Das Abdomen ist ein wenig aufgetrieben; die Leber wegen Tympanie des Leibes nicht als vergrössert nachzuweisen. Patellarreflexe auffallend gesteigert.

Urinmenge bei der Aufnahme 1500 ccm, spec. Gew. 1010. Albumengehalt 0,5‰. Im Sediment zahlreiche weisse Blutkörperchen, vereinzelt rote, zerfallene zum Teil verfettete Epithelialcylinder. Unter der Anwendung von Sol. Theocin 0,4/150,0 gehen die Erscheinungen in etwa 3 Wochen zurück; es tritt ohne auch nur die geringsten Nebenerscheinungen eine erhebliche Besserung des Allgemeinbefindens ein und Patient kann als geheilt entlassen werden. Schon am 2. Tage der Theocinbehandlung fällt die nächste Harnportion durch ihre helle Farbe auf und die Ödeme beginnen am 3. Tage zu schwinden. Folgende Tabelle dürfte geeignet sein den Verlauf der Theocinwirkung in diesem Falle übersichtlich darzuthun.

	Tag	24 h Urinmng.	Spec. Gew.	Album.	Ödeme	Pulsfrequenz
Kein Theocin		1500	1010	+	vorhanden	84
3 Essl. Sol. Theoc. 0,4/150,0	5.	2500	1010	+	„	92
	6.	3000	1010	+	„	88
	7.	2000	1014	+	„	76
	8.	2500	1010	+	etw. zurückgh.	78
Sol. Theoc. 6 Essl.	9.	2800	1012	geringer werdend	„	82
	10.	3000	1010	„	—	76
	11.	2700	1011	—	—	72
	12.	2800	1010	—	—	88
	13.	3000	1011	—	—	88
	14.	3100	1010	—	—	84
	15.	3000	1010	—	—	92
	16.	2900	1012	—	—	92
	17.	3000	1010	—	—	88
Ausgesetzt	18.	1800	1010	—	—	84
	19.	2000	1012	—	—	76
	20.	2500	1010	—	—	80
	21.	2000	1013	—	—	76
	22.	1900	1011	—	—	88
	23.	1800	1010	—	—	84
	24.	Geheilt entlassen!				

Aus der hier in den Grenzen des Normalen sich haltenden Pulsfrequenz geht mit der Beweiskraft eines Experiments deutlich hervor, dass wie sonst so auch in diesem Falle das Herz in keiner Weise durch das Theocin beeinflusst wird, eine Beobachtung, wie sie mit der von Minkowski gemachten Angabe übereinstimmt; dieser Autor sagt hierüber folgendes: „Für das Coffeïn ist das Theocin nicht in jeder Beziehung als vollwertiger Ersatz anzusehen. Die diuretischen Wirkungen des Theocin sind zwar stärker, doch fehlt ihm die excitierende Wirkung auf's Herz." Ebenso wie die Pulsfrequenz, so blieb auch der Blutdruck bei diesem Kranken unverändert. Wenn auch zeitweise eine mässige Verlangsamung der Herztätigkeit hier zu konstatieren war, so schien mir dieselbe doch nur eine indirekte Folge des Schwindens der Ödeme und der Entlastung des Kreislaufs zu bedeuten.

Ein weiterer hierher gehöriger Versuch liefert folgendes analoges Resultat.

Titus Br., 18 J., Bader.

Nephritis chronica parenchymatosa.

Patient litt als Kind viel an Rhachitis; kurze Zeit vor Einsetzen seines jetzigen Leidens hat er einen Influenza-Anfall durchgemacht, dem eine starke Durchnässung seiner Angabe nach vorausging.

Sein Gesicht ist leicht gedunsen; Haut und sichtbare Schleimhäute auffallend blass; geringe multiple Drüsenschwellungen; keine Exantheme; um die Knöchel herum und über den Schienbeinen findet sich ein leichtes Ödem.

Das Herz zeigt keine Veränderungen. Der Augenbefund hat nichts Abnormes aufzuweisen.

Bei seiner Aufnahme beträgt die Harnmenge 2000 ccm,; spec. Gew. 1012; Albumengehalt $4\%_{00}$. Mikroskopisch finden sich im Sediment vorzugsweise spärliche Epithelialcylinder.

Da die Ödeme nicht schwinden wollen, suchten wir die Diurese anzuregen. Unter dem Gebrauche von Kalium aceticum,

Diuretin und Coffeïn hält sich die täglich producierte Harnmenge zwischen 2000 und 2500 ccm.

Zur Erzielung einer noch gesteigerten Diurese erhält Patient Theocin in Pulverform 3 mal täglich 0,25, welches anfänglich noch gut vertragen wird.

Am 1. Tag des Theocingebrauches Urinmenge 3000 ccm, spec. Gew. 1010, Puls unverändert, beginnender Rückgang der Ödeme.

2. Tag: Urinmenge 2500 ccm, spec. Gew. 1110. Albumengehalt 2,25‰.

3. Tag: Urinmenge 2500 ccm, spec. Gew. 1020. Albumengehalt 1,5‰.

Wegen plötzlich auftretender Kopfschmerzen lasse ich das Mittel einen Tag weg: Urinmenge 2000 ccm, spec. Gew. 1010. Albumengehalt 3,5‰.

5. Tag: Sol. Theoc. 0,4|150,0 3—5mal tgl. 1 Essl. Urinmenge 3000 ccm, spec. Gew. 1010. Die Lösung wird sehr gut vertragen und macht nicht die geringsten Beschwerden.

6. Tag: Urinmenge 3000 ccm, spec. Gew. 1014, Alb. ½‰
7. Tag: „ 4000 „ „ „ 1013, „ „
8. Tag: „ 3200 „ „ „ 1015, „ „
9. Tag: „ 3000 „ „ „ 1009, „ 1

10. Tag: Des Versuchs halber gebe ich an diesem Tage statt Theocin 3mal 0,2 Coffeïn. Urinmenge 1500 ccm, spec. Gew. 1020. Alb. 1‰. Bei weiterem Gebrauch von Theocin 3 Tage hindurch steigt die Urinmenge bis auf 2500 ccm an. Am nächsten Tage erhält Patient wieder Theocin in Lösung und prompt reagiert die Harnsekretion mit 3500 ccm pro die.

Unter dem Theocingebrauch sind die Ödeme völlig geschwunden; dies bleibt auch so, selbst wenn Patient sich längere Zeit ausserhalb des Bettes bewegt. Unter dem Gebrauch von Kal. acet. betrug die höchste zu erreichende tägliche Urinausscheidung 2500 ccm. —

Ein weiterer Versuch, der für die Lehre der Theocinmedication und insbesondere auch für die Einschränkung des Indikationsbezirkes von höchstem Interesse ist, betrifft einen Fall von chronischer Nierenentzündung, bei der aber die Nephritis erst sekundär auf der Basis eines seit geraumer Zeit bestehenden Herzklappenfehlers

zur Ausbildung gelangt ist; es handelt sich hier um den Kranken

Kaspar L., 19 Jahre alt, Schuhmacher, der schon im Alter von 9 Jahren einen acuten Gelenkrheumatismus durchzumachen hatte; mit 14 Jahren warf ihn zum zweiten Mal ein heftiger Gelenkrheumatismus auf das Krankenlager und schon damals wurde, da er sich wegen hochgradiger Atemnot ins Spital aufnehmen liess, ein vitium cordis vom behandelnden Arzte festgestellt; jetzt finden wir folgendes Krankheitsbild: insufficientia valvulae Aortae, nephritis chronica, ausgesprochene Cyanose, Dyspnoë mit hochgradigem anhaltendem Beklemmungsgefühl über der ganzen Brust; Albuminurie zeigt ein äusserst schwankendes Verhalten, indem der Morgenurin bis $1{,}5\%_{00}$ Albumengehalt aufzuweisen hat, während der Nachmittagsurin des öftern selbst eiweissfrei befunden wird. Im Harnsediment finden sich vereinzelt Epithelien, hie und da Leukocythen verstreut im Gesichtsfeld, anfangs noch keine Cylinder. Mit der Zeit kommt es zur Ausbildung relativ hoher Oedeme.

Was das Cor anlangt, so zeigt sich über dem ganzen Thorax besonders aber in der Herzgegend eine auffallend starke Pulsation; der Spitzenstoss ist sehr stark, resistent, deutlich hebend, pulsus celer et altus; diastolisches Schwirren an der Basis. Herzbuckel selten deutlich ausgesprochen; es besteht Quinke's Capillarpuls, über dem oberen Sternum nach links hin rauschendes langgezogenes blasendes diastol. Geräusch, von der Aorta fortgeleitet. Durozicz-sches Doppelgeräusch über der Arteria cruralis bei Compression des Gefässes mit Stethoscop deutlich vorhanden.

Die Leber überschreitet percussorisch wie palpatorisch den Rippenbogen um 2 Querfinger. —

Auf die übliche Therapie hin, bestehend in Digitalis, Coffein, Eisbeutel u. dgl., ist ein zeitweiser Rückgang der Beschwerden zu konstatieren.

Zur Zeit, da mir der Fall durch Herrn Geheimrat Professor v. Leube zur Beobachtung übergeben wurde, war gerade eine plötzliche Verschlimmerung des Zustandes eingetreten; es besteht relativ starker Brechreiz, Urinmenge auffallend gering, Albumengehalt viel höher als früher; Sehnenreflexe bis zum Clonus gesteigert. Im Sediment finden sich jetzt neben Epithelien, roten und weissen Blutkörperchen deutlich sichtbare Epithelialcylinder, was die Diagnose Nephritis über jeden Zweifel erhebt. Augenbefund giebt nichts zu bemerken.

Als ich den Fall nun übernahm, wagte ich nicht, wegen Erlahmung der Herzkraft Theocin allein zu geben, das, wie ich bereits hervorgehoben, keine excitierende Wirkung auf die Herzaffektion auszuüben vermag und also hier nicht angebracht erschien. Patient erhielt Digitalis und Coffeïn. Noch am zweiten Tage dieser Behandlung betrug die Urinmenge 500; spec. Gewicht 1022. — Ich kombinierte jetzt Digitalis mit Theocin und schon am nächsten also 3. Tage betrug die Urinmenge 1500; spec. Gewicht 1020. Am 4. Tage: Urinmenge 2600 ccm; spec. Gewicht 1014; wegen Erbrechens lasse ich Theocin weg und gebe statt dessen Kal. acet. und es beträgt am 5. Tage die Urinmenge 2400 ccm; spec. Gewicht 1015. In den nächsten Tagen verabfolgte ich das Theocin in Form von suppositorien à 0,2. Die täglich produzierte Harnmenge bleibt um 2000 ccm herum; spec. Gewicht 1010—1020. Jegliche schädliche auf das Medikament zu beziehende Nebenwirkungen fehlen. Da jedoch dieselben Wirkungen sich in der viel feineren und besser anwendbaren Form der Theocinlösung 0,4/150,0 erreichen lassen, ziehe ich letztere der inductio suppositorii in anum vor . . . . .

Am 12. Tage der Behandlung: Urinmenge 2000 ccm; spec. Gewicht 1014, conaminis causa lasse ich das Theocin fort, und trotz der Eingabe von Kalium aceticum finde ich am folgenden Tage Urinmenge nur 1000; spec. Gewicht 1022. Ich gebe wieder Theocin und schon am nächsten Tage zeigt sich die Urinmenge 2200; spec. Gewicht 1013. Hervorheben muss ich, dass ich eine schädliche Beeinflussung des Herzens oder sonst irgend welcher Organe bei den kleinen Gaben von Theocin auch in diesem Falle nicht habe konstatieren können.

Da nach einiger Zeit es wieder zu einer acuten Verschlimmerung des eigentlichen das Krankheitsbild beherrschenden vitium cordis kommt, Kompensationsstörungen auftreten und der Puls, der beste Gradmesser zur Beurteilung des Gesamtzustandes hier, beschleunigt, weich und unregelmässig wird, sind weitere Gaben von Theocin, aus schon mehrfach hervorgehobener Ätiologie, wegen mangelnder Indikation unzweckmässig, ja ich möchte sagen kontraindiciert; kontraindiciert deshalb, weil eine Wiederbelebung der erlahmten Herzkraft durch Theocin nicht erzielt werden kann, der exitus letalis also durch Vernachlässigung einer das Herz zu weiterer erhöhten Arbeitskraft anregenden Therapie eventuell leicht herbeigeführt werden könnte. , Es gilt also jetzt, die primäre

Ursache in erster Linie, nämlich die zu erlahmen drohende Kraft der Herzmuskulatur insbesondere des Ventriculus senister, in Angriff zu nehmen. was auch mit Digital, Campher, Coffeïn und Champagner mit Erfolg hier geschehen konnte.

Ein weiteres Beispiel, das ich hier nicht unerwähnt lassen möchte, weil es mit Deutlichkeit den Beweis liefert, in welch hohem Mass das Theocin bei Verabfolgung in zu hoher Dosis schädigend auf den Gesamtorganismus einzuwirken vermag, liefert uns das junge Mädchen

Sabine D., 19 Jahre alt, Flurschütztochter.

Dieselbe befindet sich seit Januar vorigen Jahres im Spital. Ihr Leiden begann damals mit einem ausgesprochenen Oedem beider Unterschenkel besonders stark um die Knöchelgegend herum, einer Auftreibung des Leibes, heftigen Kopfschmerzen und einem ausgeprägten gedunsenem Aussehen des Gesichts. Patientin hat bereits als Kind eine Pneumonie und Scarlatina durchgemacht und es ist anzunehmen, dass im Anschluss an eine Erkältung, die sie einige Zeit vor ihrer jetzigen Krankheit durchgemacht hat, bei vielleicht vorhander Disposition infolge der durchgemachten Infektionskrankheiten, eine Nephritis bei ihr sich ausgebildet hat. Zur Zeit, da ich Patientin zur Beobachtung erhielt, konnte man mit Sicherheit aus der Dauer des Leidens und dem mikroskopischen Harnbefund die Diagnose nephritis chronica parenchymatosa machen. Als ich die Patientin übernahm. war sie bereits von anderer Seite mit Theocin behandelt worden. Ohne also in diesem Falle, der in seinem Verlaufe vielerlei Analogien mit den schon beschriebenen aufzuweisen hat, auf ausführliche Daten näher einzugehen, sei hier in Kürze folgendes mitgeteilt.

Zu Beginn der Behandlung betrug die tägliche Harnausscheidung der Patientin an Menge 800—1200 ccm, spec. Gewicht hielt sich in den Grenzen von 1010—1014. — Der Albumengehalt war zwischen 6 -10‰, einmal sogar 14‰. Als Patientin zum ersten Mal Theocin in Solution 0,4/200,0 dreimal täglich 1 Esslöffel erhielt, stieg die Harnmenge jäh auf 2000 ccm, blieb einige Zeit auf dieser Höhe, um dann auch unter Theocinbehandlung sich zwischen 1200—2000 dauernd zu erhalten. Entsprechend der Steigerung der Urinproduktion war auch demgemäss ein Zurückgehen des Eiweissgehaltes und ein auffallender Rückgang der Ödeme zu konstatieren.

In der ersten Zeit nach Gebrauch des Medikaments stellte sich Herzklopfen ein, das sich jedoch bald legte. Ob dasselbe auf Theocinwirkung zurückzuführen ist, bleibt eine offene Frage; doch erscheint es unwahrscheinlich, da derartige Zufälligkeiten wohl bei den meisten chronischen Leiden sich ohne jede Beeinflussung von seiten einer Arznei einstellen können, wenn eben das Herz irgendwie durch den Krankheitsprozess, respektive selbst durch die von diesem gebildeten und in den Kreislauf gelangenden Toxine oder sonstige Retentionsprodukte des Organismus in Mitleidenschaft gezogen wird. —

Wegen starken Erbrechens mit Kopfschmerzen und Durchfällen soll dann das Mittel eine zeitlang ausgesetzt worden sein. Die Urinmenge sank dann sofort auf 900—800 ccm pro die und dementsprechend stieg auch wieder der Albumengehalt. Einige Versuchszahlen aus der langen Kette der Beobachtungen seien auszugsweise mitgeteilt:

	Urinmenge:	Spec. Gew.:
1. I. 03. Theocin 0,4/150,0	1600	1014
2. „ „ „ „	1500	1012
3. „ „ „ „	1800	1011
4. „ „ „ „	1600	1010
5. ausgesetzt wegen Nebenerscheing.	900	1017
6. Kal. acet. „ „ „	1000	1013
7. „ „ „ „ „	800	1020
9. Theoc. 2 Essl. „ „	1000	1020
10. „ 4 „ „ „	1500	1011
11. „ „ „ „	1700	1010

Als ich Patientin übernahm, war ihr Zustand dem eben geschilderten Krankheitsbilde entsprechend, nur klagte sie fast konstant über Kopfschmerzen, ein Umstand, der wohl neben der erheblich verminderten Urinausscheidung den Gedanken an eine beginnende urämische Intoxication nahe legen musste. Ich glaubte daher berechtigt zu sein, zur Herbeiführung einer flotteren Diurese und demzufolge auch prophylactisch gegen den etwaigen Ausbruch einer Urämie mit höher dosirten Theocingaben vorgehen zu dürfen; ich verordnete also der Patientin das Theocin in Pulverform 3×tgl. à 0,25. Nachdem vorher die Urinmenge etwa 900—1000 ccm betrug mit einem spec. Gew. 1013, stieg schon am nächsten Tage

	Menge	spez. Gew.
am 7. II. 03	1700	1010
„ 8. II. 03	2000	1011

während dieser Zeit hat Pat. einen auffallend guten Appetit; die Ödeme sind völlig geschwunden.

Am 9. II. 03 stellt sich jedoch, nachdem Pat. das erste der verordneten Pulver zu sich genommen hat, ein starkes Erbrechen von gelb-grünlichen flüssigen Massen ein, ferner sehr heftiges Kopfweh, Augenflimmern, Durchfall und allgemeines Unbehagen mit Depressionsgefühl. Das Mittel wird natürlich sofort ausgesetzt und die Beschwerden schwinden. Doch tritt schon am nächsten Tage eine erhebliche Verminderung der Harnmenge ein; im Verein hiermit kommt es zu deutlichen urämischen Symptomen; Pat. ist bei starkem Kopfweh unbesinnlich, sie phantasiert; ihr Benehmen fällt durch verschiedene aussergewöhnliche Betätigungen ihren Mitkranken auf; nach einer am linken Unterarm ausgeführten Venesection tritt eine Besserung des Zustandes ein.

Während der Zeit, da das Mittel der oben geschilderten schädlichen Nebenwirkungen wegen hat ausgesetzt werden müssen und die urämischen Symptome in den Vordergrund treten, beträgt die Harnmenge pro die 200—700 ccm mit einem spec. Gewicht von 1008 -1027. Während dieser Zeit haben sich die Oedeme besonders um die Knöchelgegenden herum in ihrer alten Stärke wieder eingestellt; der Leib ist etwas aufgetrieben und das Antlitz insbesondere um die Augen herum erscheint stark gedunsen.

Bei einem nochmaligen Versuch mit den Pulvern von der Dosis 0,25 kommt es wieder zu den gleichen Beschwerden, wenn sie auch nicht diesmal in der Intensität auftreten, als bei dem ersten Versuch.

Das Mittel in dieser Dosis ist also nicht anwendbar; da aber die Indikation, eine gute Diurese herbeizuführen, hier in vollem Umfange gegeben ist, verordne ich der Pat. Solut. Theocin 0,6/150,0 5 × tgl. 1 Essl., so dass sie also pro die 0,3 Theocin ihrem Organismus zuführt. Das Mittel wird jetzt anstandslos vertragen und die Beschwerden gehen vollkommen wieder zurück, wenn auch die diuretische Wirkung diesmal ausbleibt.

Am	16./II.	Urinmenge	600;	spez.	Gew.	1000;
„	17.	„	700;	„	„	1014;
„	18.	„	600;	„	„	1020;
„	19.	„	900;	„	„	1016;
„	20.	„	1200;	„	„	1013.

So geht also an der Hand dieses Falles deutlich hervor, wie vorsichtig man bei der Dosirung dieses Mittels in dergleichen Fällen zu verfahren hat, ausserdem ist die Thatsache bemerkenswert, dass das Theocin in Lösung, wie in den meisten anderen Fällen so auch hier, entschieden vom Organismus besser vertragen zu werden scheint, als in der von Minkowski einzig und allein angewandten Pulverform.

Doch ist dieses nicht zu verallgemeinern, indem auch das Theocin in Pulverform bisweilen, wenn auch nach meinen Erfahrungen sehr selten, gut vertragen wird, wie folgender Fall beweist:

Marie H., 58 Jahre alt, Schneidersfrau, wurde vor 3 Wochen in völlig bewusstlosem Zustand ins Spital eingeliefert; es befand sich Schaum vor dem Munde und an der Zungenspitze eine kleine Risswunde. Der Puls ist regelmässig und auffallend kräftig. Zuckungen auf der l. Gesichtshälfte, denen solche an der rechten Körperseite, Arm und Bein, folgen. Nach kurz vorübergehender Besserung tritt ein neuer, analoger, aber stärkerer Anfall auf.

Der mittelst Catheter entleerte, klare, sehr sedimentarme Urin enthält Albumen; mikroskopisch sind deutlich Epithelialcylinder nachweisbar, so dass die Diagnose auf nephritis acuta und z. Z. bestehende urämische Intoxication gestellt werden kann.

Es wird ein Aderlass gemacht, 300 ccm Blut entleert und in einigen Tagen sind die urämischen Erscheinungen verschwunden; es besteht nur eine gewisse Unruhe, psychische Überreiztheit und übermässige Loquacitas.

Während dieses urämischen Stadiums, da auch die Venesectio bei ihr unternommen wird, erhält die Patientin Liquor Kalii acetic., Coffeïn und Wernarzerwasser; unter dieser Therapie hält sich die anfangs sehr geminderte Urinmenge in den Grenzen des Normalen; doch war dreimal eine Harnmenge von 500 ccm und einmal sogar eine solche von 400 ccm pro die zu konstatieren. Das spec. Gewicht zeigt normales Verhalten.

Ich verordnete der Patientin einige Tage hindurch Plv. Theocin 0,25 3×tgl.; die tägliche Harnausscheidung stieg hierbei auf 1800 ccm, spec. Gew. 1005. Das Mittel wurde absolut gut vertragen

ohne auch nur die geringsten Nebenerscheinungen hervorzurufen. Das Allgemeinbefinden ist erheblich gebessert, so dass Pat. in kurzer Zeit als z. Z. geheilt wird entlassen werden können.

Ein weiterer Fall von Urämie, bei dem die diuretische Wirkung des Theocin sehr wohl in die Erscheinung trat, ohne jedoch eine erhebliche Besserung des Allgemeinbefindens zur Folge zu haben, ist folgender:

Barbara A., 68 Jahre alt, Bauersfrau, will angeblich stets gesund gewesen sein, bis sie vor einigen Monaten bemerkte, dass sie nicht mehr so gut sprechen könnte als vorher; sie leidet an eminenter Gedächtnisschwäche, Schwindelanfällen und sonstiger Alteration ihres ganzen psychischen Verhaltens. Die Perception ist erschwert. Der Gang ist schwankend. Nach Angabe ihres Mannes hat sie vor 2 Jahren einen Schlaganfall zu überstehen gehabt.

Das Herz erscheint nach aussen links verbreitert. Spitzenstoss ausserhalb der Mamillarlinie.

Abdomen ist etwas aufgetrieben.

Der Urin, den Patientin unter sich gehen lässt und den zu retinieren sie nicht im Stande ist, enthält mässig Albumen —0,5‰; er reagiert sauer. Das Sediment enthält reichlich Leucocythen, Plattenepithelen und Nierenepithelen. Ganz vereinzelt auch granulierte und hyaline Cylinder und Bacterien.

Der Augenbefund hat nichts abnormes aufzuweisen; trotzdem kann man wohl die Diagnose nephritis chronica interstitialis stellen und die vorhandenen Symptome als zum Teil urämische deuten.

Unter Jod-Kali und Wernarzerwasser ist keine sonderliche Veränderung zu erzielen. Theocin in Lösung steigert wohl die Diurese und bringt den geringen ascites zum Schwinden, beseitigt aber in keiner Weise den auf eine urämische Intoxication hindeutenden Symptomenkomplex; im Gegenteil, es kommt zu einer Verschlimmerung des Zustandes, indem Patientin immer mehr und mehr in einen Zustand völliger Demenz hineingerät.

Da hier die vorliegenden Symptome zum nicht geringen Teil auf Kosten eines apoplectischen Insultes gesetzt werden können — es besteht auch eine leichte Parese der Extremitäten rechterseits — und ausserdem

eine genaue Kontrolle der Urinexkretion, da Pat. das Wasser unter sich gehen lässt, nicht zu ermöglichen ist, so ist der Fall für eine weitere Beobachtung nicht zu verwerten; in jedem Fall trat aber auch bei ihm die diuretisch-antihydropische Wirkung des Theocin deutlich in die Erscheinung.

Resümieren wir aus den mitgeteilten Fällen noch einmal die über die Wirkung des Theocins bei Nephritikern erzielten Resultate, so ist in erster Linie zu sagen, dass eine schädliche Einwirkung auf das Nierenparenchym in keiner Weise zu konstatieren war und somit der alte Grundgedanke jenes pharmakologischen Postulates: „Primum est nihil nocere“ erfüllt ist. In allen Fällen war eine diuretische und insbesondere eine antihydropische Wirkung zu erzielen. Mit der Zunahme der Urinmenge ging dann, wie auch nicht anders zu erwarten, eine Herabminderung des Albumengehaltes und des specifischen Gewichtes einher. Wenn auch die harntreibende Kraft des Medikaments lange nicht so gewaltig war, als in dem ersten der mitgeteilten Fälle, so war doch die Wirkung meistens genügend, um einen Rückgang der Oedeme zur Folge zu haben und durch vermehrte Herausschaffung von Harnstoff aus dem Organismus eventuell einer urämischen Intoxication vorzubeugen.

Genau zu demselben Resultate, nämlich dem gänzlichen Fehlen einer jeden schädigenden Einwirkung auf das Nierenparenchym, gelangt auch Meinertz bei seinen im städt. Krankenhaus zu Charlottenburg angestellten Versuche, indem er schreibt: „Irgend welche Schädigungen der innern Organe, namentlich der Nieren, sind nie beobachtet worden, ebensowenig Erregungszustände

oder Schlaflosigkeit. Eiweiss im Urin ist bei vorher eiweissfreien Patienten niemals aufgetreten."

Wichtig und bemerkenswert erscheint mir fernerhin der Umstand, dass in keinem der mitgeteilten Fälle das Herz weder in gutem noch in schlechtem Sinne beeinflusst wurde. Wenn also zur Herbeiführung einer flotteren Diurese und zur Entfernung von Wasseransammlungen an beliebigen Stellen des Organismus bei Urämischen oder sonstigen Nierenkranken das Mittel gegeben werden soll, so ist in erster Linie das Herz zu untersuchen und täglich auf das genaueste zu kontrollieren, ob dasselbe gut arbeitet. Ist dies der Fall, so kann man das Mittel getrost verschreiben und wird dann auch in der Mehrzahl der Fälle die besten Erfolge erzielen. Arbeitet das Herz aber schlecht, besteht etwa eine infektiöse Myocarditis, ein cor adiposum, eine Myodegeneratio cordis aus irgend welcher Ursache oder sonst irgend eine Anomalie, etwa ein unkompensirter Herzklappenfehler, so ist das Mittel wegzulassen, weil ihm — und es sei hier nochmals wiederholt — jede excitierende Wirkung auf's Herz fehlt; es wäre also z. B. direkt falsch und kontraindiciert, etwa bei Pneumonie, wo es doch bekanntlich in erster Linie darauf ankommt, einer Herzparalyse vorzubeugen, sich auf das Theocin allein trotz etwaiger Indikation zur Herbeiführung einer guten Diurese zu beschränken. Will man es dennoch bei hochgradig herabgesetzter Harnmenge oder infolge irgend einer sonstigen Indikation geben, so verabsäume man es nie — es wäre dies ein Kunstfehler — das Theocin mit Digitalis oder irgend einem andern Herzanalepticum zu kombinieren.

Wie bei dem ersten Fall, so war auch bei dieser Krankheitsgruppe die mit dem Theocin erzielte Wirkung

eine sofortige, wenig nachhaltige; mit der Zeit war die Wirkung eine erblassende, nach längeren Gebrauch abnehmende ja auch überhaupt nicht mehr eintretende.

Des weitern sei hier hervorgehoben, dass ich nach meinen Erfahrungen von der bisher geübten Methode, das Theocin in Pulverform zu geben, abgekommen bin, wenigstens von der Dosis, wie sie Minkowski seinen Patienten gegeben: 0,3—0,4 pro dosi. Das Pulver 3mal täglich à 0,25 ist eigentlich nur von einer Patientin Marie H. vorzüglich und mit Erfolg vertragen worden; in allen anderen Fällen sah ich mich genötigt, das Mittel wegen der erheblichen schädlichen Nebenwirkungen fortzulassen. Diese Nebenwirkungen äusserten sich in Durchfall, Erbrechen, Kopfschmerzen, Flimmern vor den Augen, Ohrensausen und allgemeinem Unbehagen. Diese schädliche Wirkung blieb nun unbeanstandet der guten Wirkung jedesmal weg, so oft ich Theocin in Lösung 0,4—0,6/150,0 verabreichte. Nur in einem Fall wurde auch allerdings erst am Ende einer Reihe von Versuchen auch diese Theocinlösung wegen starken Durchfalls nicht vertragen. Da es sich aber in allen anderen Fällen bewährte, so kann man sehr wohl das Medikament in dieser Modifikation auf das Wärmste mit gutem Gewissen empfehlen.

Wo es wegen eines etwaigen Magenleidens nicht angezeigt sein sollte, wäre bei vorhandener Indikation die Theocinzäpfchentherapie, die ebenfalls zum Ziele führt, wie einige meiner Fälle es bewiesen, als recht empfehlenswert heranzuziehen. —

Eine andere Gruppe von Krankheitszuständen, bei denen das Theocin gleichfalls auch in der schon angegebenen Lösungsdosis ein Rückgehen der Symptome zur

Folge gehabt, betrifft einige Fälle von Emphysem, die mit einem Herzfehler und hierdurch ausgelösten Stauungserscheinungen einhergingen. So wurde das Theocin in Lösung anstandslos vertragen im folgenden Falle, bei dem ich, wie übrigens bei allen folgenden noch zu erwähnenden Beispielen, aus Anamnese und status præsens nur das für unsere therapeutischen Versuche mit Theocin in Betracht kommende erwähne:

Sebastian Pfr., 23 Jahre alt, beschäftigungsloser Müllerssohn; vor 12 Jahren an Masern gelitten, vor 10 Jahren angeblich erstes Auftreten relativ starker Oedeme an den unteren Eytremitäten, Atemnot und sonstiger Stauungssymptome; mehrfach hat er eine peliosis rheumatica durchzumachen gehabt.

Als ich den Patienten übernahm, war diagnostisch sicherstehend folgendes: emphysema pulmonum, incompensatio cordis bei relativer Mitralinsufficienz? pectus carintatum Oedem beider Unterschenkel, hydrops im Bereiche der unteren Hälfte des Rumpfes, hepar erheblich vergrössert und zwar vier Querfinger über dem Rippenbogen; Leber-Milzschwellung, Stauungsniere, Albuminurie leichten Grades.

Während einer sich über Jahre hin erstreckenden Behandlung, über deren Verlauf ich mich aus den mir zur Verfügung gestellten Krankenjournalen vergewissern konnte, liess sich unter dem abwechselnden Gebrauch von Digitalis, Coffeïn und Wernarzerwasser bisweilen ein wenn auch nie völliger Rückgang der Beschwerden konstatieren. Digitalis allein bewies sich bezüglich seines Erfolges auf Diurese, Ascites und Stauungsleber ziemlich nutzlos. Auf Coffeïn allein hin schienen die Oedeme ein wenig zurückzugehen, um dann mit sofortigem Aussetzen dieser Arznei sich wieder einzustellen.

Am 7./XI. 02 erhielt Patient zum ersten Mal Theocin in Pulverform 2mal täglich à 0,2; alsbald kam es zu einer wahren Hochflut von Urin, bis über 3000 ccm gegenüber 400—1000 vor Theocingebrauch; wegen starken Kopfwehes und Irregularität des Pulses wurde dann das Mittel einige Tage ausgesetzt. Die Pulsveränderung auf Rechnung der Theocinwirkung zu setzen, ist unwahrscheinlich und durch nichts begründet. Das Mittel wird in Lösung weitergegeben (0,4/200,0); die Diurese bleibt dabei flott,

Puls zeigt keinerlei Abnormitäten; nur ab und zu leichtes Kopfweh, was aber nichts auffälliges bedeutet, da Patient schon früher stets über Kopfweh zu klagen gehabt. Fast ununterbrochen wird das Mittel 3 Monate hindurch in obiger Lösungsdosis 4—8 Esslöffel täglich gegeben; es wird gut vertragen, ohne dass je schädliche Nebenwirkungen oder Angewöhnung an das Medikament eingetreten wären. Ascites und sonstige Oedeme sind völlig geschwunden.

So oft während dieser Zeitdauer Herzbeschwerden das Krankheitsbild trübten, wurde Theocin mit Coffeïn oder Digitalis kombiniert, während eines solchen Anfalles blieb trotz Theocin einige Tage lang die Harnmenge 500—800 ccm, spez. Gew. um 1020. —

Bei einem andern Falle von Emphysem und chron. Bronchitis mit relativ hohen Stauungserscheinungen, der nur kurze Zeit in Behandlung war, weil er sehr bald ad exitum letalem kam, erwies sich Theocin, in Lösung nach der üblichen Weise verabreicht, als nicht wirksam, indem die Harnmenge sich eine Zeit lang auf der niederen Quantität von 700—800 ccm hielt; auch starke Kopfschmerzen und Pulsbeeinflussung im ungünstigen Sinne waren vorhanden. Die bald nach dem schon frühzeitig eingetretenen Tode gemachte Obduction ergab neben dem emphysem und der chronischen Bronchitis ein zu Lebzeiten des Kranken nicht diagnosticiert gewesenes Carcinom des Darmtractus, so dass wohl von einer wirklichen Verwertung dieses Falles für unser therapeutisches Experiment Abstand genommen werden muss.

Ein relativ günstiges Versuchsergebnis hat folgender recht schwerer Krankheitsfall aufzuweisen.

Margarethe W., 51 Jahre alt, Brandmeistersgattin. emphysema pulmonum, bronchitis chronica, insufficientia valvulae mitralis, Albuminurie, cystitis, rhinitis et pharyngitis sicca.

Der Urin zeigt wechselnden Eiweisgehalt und ist von saurer Reaktion; bei der mikroskopischen Untersuchung massenhaft Leu-

kocyten und ebenso Bacterien aller Art, rote Blutkörperchen spärlich, keine Cylinder. Cyanose, Dyspnoe Oedeme in den Unterschenkeln, Ascites sollen früher, bevor mir der Fall übergeben wurde, bei weitem ausgeprägter vorhanden gewesen sein als zur Zeit des Beginns der Theocintherapie. Die Leber kann man wegen hochgradig entwickelten Panniculus adiposus nicht mit Sicherheit als vergrössert bestimmen; sie scheint einen kleinen Schnürlappen zu besitzen. Vor Beginn der Theocinverabreichung zeigte sich die Urinmenge in einer Quantität von 1000—1500 ccm pro die.

Bei Theocineingabe 1. Tag 2000 ccm — 1010 spez. Gewicht;
2. „ 2200 „ — 1012 „ „
3. „ 1800 „ — 1012 „ „
4. „ 1900 „ — 1013 „ „

Das Mittel wird gut vertragen, die hydropischen Erscheinungen sind darunter zusehends im Rückgange begriffen. Patientin verlangt direkt nach dem Medikament, das sie auch wegen seines nicht schlechten Geschmackes gerne nimmt.

Eine andere Gruppe von Krankheitszuständen, die ihrerseits aus Analogieschlüssen uns zu Versuchen mit Theocin direkt aufforderten, wenn auch die hier damit erzielten Erfolge als keine glänzenden zu bezeichnen sind, bilden die pleuritischen Exsudate; ich habe im ganzen 10 derartige Fälle beobachtet. Eine genauere Krankengeschichte über die Patienten dieser Rubrik ist wohl kaum angebracht und erforderlich, da uns hier natürlich nur der einzige Gesichtspunkt von Interesse ist, ob durch eine infolge von Theocinverabreichung flott gemachte Diurese sich ein eventueller Rückgang des in dem Pleuraraum angesammelten Exsudates konstatieren liess. Es seien im folgenden die einzelnen Fälle aufgeführt:

Barbara Schw., 20 Jahre alt, Dienstmädchen, hereditäre Belastung nicht nachweisbar; seit 4 Wochen mit Stechen in der rechten Seite unter Fieber erkrankt. Menses mit 16 Jahren stets regelmässig. Die vegetativen Funktionen zeigen nichts abnormes.

Pleuritis exsudativa dextra: rechts hinten Dämpfung von der

Mitte der scapula von oben beginnend allmälich in absolute Dämpfung übergehend; entsprechend dem Dämpfungsbezirk Abschwächung des Atemgeräusches und des Pectoralfremitus. Die Probepunction ergiebt eine ziemlich klare fibrinhaltige Flüssigkeit vom spez. Gewicht 1017. Das Abdomen ist nicht aufgetrieben, auf Druck wenig empfindlich. Urin frei von Eiweis.

Die Therapie besteht in Jodbepinselung und Theocin 0,4/150,0 bis 5mal täglich 1 Esslöffel. Während des Theocingebrauches — 6 Wochen hindurch — erhält sich die Urinmenge auf einer Höhe zwischen 1500—2000 ccm, spez. Gew. zwischen 1010—1025. Eine auf Theocin sicher zurückzuführende Veränderung auf der Lunge ist nicht zu konstatieren. Während der Einnahme von Theocin trat einmal ein heftiger Durchfall auf, worauf das Mittel ausgesetzt wurde und die Diarrhöe schwand; statt Theocin wurde dann liquor Kal. acet. gegeben und sofort sank die Harnmenge auf 1000 ccm, spez. Gew. 1008. Unter Theocin dann wieder sofortiger Anstieg bis auf 1500 ccm. Eine wesentliche im günstigen Sinne etwa aufzufassende Veränderung des an dem Brustfell sich abspielenden Processes liess sich während einer 6wöchentlichen Dauer der Behandlung leider nicht konstatieren.

Marie Z., 18 Jahre alt, Köchin, ein Bruder der Patientin an Lungenphtise defunkt; Patientin selbst hat pertussis convulsiva, Diphtherie und pneumonia crouposa durchzumachen gehabt. Menses mit 14 Jahren regelmässig. Drei Tage vor ihrer Aufnahme erkrankte sie mit Stechen in der rechten Seite, Fieber und Husten mit Auswurf. Abdomen nicht aufgetrieben; kein Albumen. Pleuritis exsudativa dextra. Urinmenge 600—1200 ccm, nach Einnahme der üblichen Theocinlösung zwischen 1200—2000 ccm, keine schädlichen Nebenwirkungen, langsamer Rückgang der Symptome, der aber sicherlich auf das Theocin allein nicht zurückgeführt werden darf. Pat. kann nach 5wöchentlichem Aufenthalt im Spital als geheilt entlassen werden.

Edmund D., 23 Jahre, Maschinenschlosser. Pneumonia crouposa in Heilung. Pleuritis exsudativa dextra metapneumonica. Die Probepunktion ergiebt eine klare, gelbliche Flüssigkeit. Die physikalischen Symptome eines pleuritischen Exsudates sind alle vorhanden. Die Diurese hält sich unter dem Genusse von Wernarzerwasser und Bepinselung mit Jodtinktur zwischen 1300—1500 ccm pro die. Bei 5tägiger Anwendung von Solutio Theocini 0,4/200,0

4—6 Essl. tgl. steigt die Diurese von 2000—3500 ccm pro die. Das spez. Gew. hält sich in den Grenzen des Normalen. Bereits am 5. Tage ist die Dämpfung lange nicht mehr so hoch und absolut nachweisbar. Im ganzen Bereich der früheren Dämpfung besteht ein starkes Reiben, ein Beweis für das fast völlige Verschwundensein des Ergusses. Bei dem Versuche einer Punktion mittels Dieulafoy nach einigen Tagen kann nichts mehr entleert werden. Patient wird auf sein Ansuchen als erheblich gebessert entlassen mit dem Anraten, sich noch 14 Tage zu schonen.

Die übrigen 7 Pleuritisfälle hier noch weiter aufzuzählen, hat keinen Zweck, da sie fast genau dieselben, man kann wohl sagen im Ganzen negativen — mit Ausnahme vielleicht des zuletzt geschilderten Falles — Versuchsresultate liefern. Eine diuretische Wirkung liess sich allerdings in verschiedener Intensität in allen Fällen erzielen, aber ohne wesentliche Beeinflussung der pleuritischen Affektion. Man muss wohl daran denken, und diese Annahme erscheint auch sehr probabel, wenn man sie auch nicht mathematisch genau beweisen kann, dass die antihydropische Wirkung des Theocin eben nur bei einfachen Transsudaten zur Geltung kommt, bei entzündlichen Ausschwitzungen aber, wie bei Pleuritis, ausbleibt. Um aber zu einem abschliessenden Urteil über die Wirkungsweise des Theocin bei Pleuritis zu gelangen, müssten noch weitere Versuche gemacht werden, wozu diese Arbeit vielleicht mit einige Anregung geben könnte.

Aus ähnlicher Indikation, um nämlich eine pathologische Wasseransammlung in einer præformirten Körperhöhle durch Steigerung der Diurese zum Rückgange zu bringen, wurde das Theocin in Lösung auch bei folgendem Kranken mit Polyarthritis rheumatica im Verein mit dem Specificum Natron salicylicum gegeben:

Ferdinand Gr., 67 Jahre alt, Schriftsetzer, aus gesunder,

sehr langlebiger Familie stammend, hat seit 1895 fünf mal Gelenkrheumatismus gehabt. Drei Tage vor seiner Aufnahme in hiesiges Spital spürte Patient starke Schmerzen in den Kniegelenken, besonders rechts; die sich in den folgenden Tagen noch eminent steigerten Das Kniegelenke, besonders das rechte, ist stark geschwollen und von einem prall sich anfühlenden Erguss erfüllt. Die Patella ballotirt deutlich. Das Knie kann kaum bis zu einem rechten Winkel gebeugt und nicht vollkommen gestreckt werden. Die Circumferenz des Gelenks ergiebt bei der Mensuration über der Mitte der Kniescheibe rechts: 39,5 cm; links: 36,5 cm.

An beiden Unterschenkeln besteht starke Krampfaderbildung; über dem linken Schienbein ein lokales Oedem.

Die Herzgrenzen sind wegen eines wenn auch leichten Emphysems nicht genau bestimmbar; Herztöne leise, anscheinend rein.

Leber ist nicht vergrössert.

Urin ist frei von Eiweis und Zucker.

Am zweiten Tage seines Krankenhausaufenthaltes kommt es zu einer nicht unerheblichen Temperatursteigerung mit Schwellung und Rötung im Tarsophalangealgelenk der ersten Zehe und ebenso im Gelenk zwischen ersten und zweiten Glied der grossen Zehe, ferner im Tarso-metatorsalgelenk des rechten Fusses. Alle diese Stellen sind auf Druck äusserst empfindlich.

Unter Natr. salicyl., Alkoholumschlägen um die erkrankten Gelenke, Aspirin und Coffeïn gehen die Erscheinungen langsam zurück; Urinmenge bei dieser Therapie nie über 1400 ccm. Auf Theocin 0,4/150,0 erfolgt sofort ein jäher Anstieg der Urinproduktion bis zu 2500 ccm pro die; die Schwellungssymptome gehen sichtlich noch weiter zurück und man geht vielleicht in der Annahme nicht fehl, dass die durch das Theocin erzeugte Diurese die spezifische Salicylwirkung in gewisser nicht näher anzugebender Weise unterstützt hat. Das Mittel wurde auch in diesem Falle ohne die geringste Nebenwirkung gut vertragen. —

Der Vollständigkeit halber habe ich die Wirkungsweise des Theocins auch auf den kindlichen Organismus nachzuprüfen gesucht und es in zwei mir geeignet scheinenden Fällen zur Anwendung gebracht; entsprechend der sonst für Arzneimittel geltenden Anwendungsformel für die verschiedenen Lebensalter gab ich das Mittel

hier in der Lösung 0,1/75,0 3—5 Kinderlöffel pro die, so dass die höchste Tagesdosis 0,05 nicht überstieg. Da die uns bekannte harntreibende Kraft des Medikaments auch hier zu Tage trat ohne jegliche schädliche Nebenwirkung, seien die Fälle im folgenden kurz aufgeführt:

Marie K., 9 Jahre alt, Schusterskind.

Im Juli erkrankte das bis dahin gesunde Kind unter hohem Fieber bis 40° C. Urin seitdem milchig getrübt, insbesondere die zuletzt entleerten Portionen, enthielt viel Eiweis. Urinmenge war nie sonderlich vermindert. Es besteht demnach Verdacht auf Cystitis, eine Ätiologie liess sich absolut nicht ergründen. Blut war nie im Urin. Das Wasserlassen geschieht ohne Schmerz, Mühe und Unterbrechung.

Die Therapie beschränkt sich im Anfang auf Blasenausspülungen mit 2% Acid. boric., Eingaben von Acid. camphor. und Urotropin ohne sonderliche günstige Beeinflussung vorliegenden Prozesses.

Urinmenge während dieser Behandlung hält sich zwischen 1100—1300 ccm. Am 17. Februar erhält das Kind zum ersten Mal Theocin 0,1/75,0 bis 3mal täglich. Urinmenge bereits nach 24 Stunden 1500 ccm, dann in den nächsten Tagen 1700, 1600, 1500, 1500 ccm ....., während des Theocingebrauches Menge nie unter 1500 ccm; spez. Gew. zwischen 1012—1020. Das Mittel wird ohne auch nur die geringsten Beschwerden vertragen; das Kind nimmt die Arznei ohne Widerwillen, ein in der Kinderpraxis sicherlich nicht ganz zu unterschätzender Faktor.

Der zweite Fall betrifft das Kind

Anna M., 6 Jahre alt, von gesunden Eltern stammend; seit 14 Tagen Klagen über Leibweh, Erbrechen, Kopfschmerzen und Husten; Stuhl mit relativ starken Schleimbeimengungen. — Die Herzdämpfung ist nicht vergrössert, die Herzthätigkeit regelmässig, beschleunigt, Herztöne rein, diffuse Bronchitis.

Oberlippe rissig, geschwollen. Zunge diffus belegt. Der Leib ist diffus aufgetrieben, man fühlt deutlich Fluktuation, die jeweilig abhängigen Partieen sind gedämpft, die jeweilig höhern geben vollen Schall.

Abdomen in Nabelhöhe 59 cm.

Besondere Schmerzhaftigkeit nirgends vorhanden. Es besteht andauernd hohes Fieber. Albumen vorhanden.

Der Fall wurde seinerzeit von Herrn Geheimrat v. Leube in der Klinik vorgestellt und die sichere Diagnose in suspenso gelassen, indem differentialdiagnostisch ascites infolge von cirrhosis hepatis oder tuberculöse Peritonitis in Betracht kamen.

Um eine bessere Harnflut anzuregen und gleichzeitig gegen die Auftreibung des Abdomens vorzugehen, bekam das Kind einige Tage lang Theocin in obigem Lösungsverhältnis. Anfänglich gut vertragen, musste das Mittel wegen Erbrechen und Durchfall ausgesetzt werden; doch da diese Symptome schon nachweislich vorher bestanden, wäre es ungerecht, sie gänzlich auf Rechnung der Theocinwirkung zu setzen.

Die Urinmengenverhältnisse vermag ich leider nicht zahlenmässig anzugeben, da das Kind das Wasser unter sich gehen liess; doch bestand während Theocingebens nach Aussagen der sehr zuverlässigen Wärterin eine erhebliche Vermehrung der Harnexkretion, die ihr sofort in die Augen gefallen. Eine irgendwie günstige Beeinflussung des aufgetriebenen Leibes liess sich nicht konstatieren, ein Umstand, der vielleicht, die Richtigkeit des über Pleuritis Gesagten vorausgesetzt, zu Gunsten der Annahme einer tuberculösen Peritonitis verwertet werden könnte.

Nunmehr gelangen wir zur Besprechung derjenigen Fälle, in denen ich die Theocinwirkung auch auf den gesunden Organismus zu studieren beabsichtigte, oder, anders und vielleicht richtiger gesagt, in denen ich das Theocin non indicationis sed experimenti causa gegeben. Die diuretische Wirkung äusserte sich zunächst im folgenden Fall:

Marie K., 29 Jahre alt, Bauerstochter, früher viel an ulcus ventriculi gelitten und längere Zeit hindurch mit scheinbar gutem Erfolge behandelt. Jetzt kommt sie herein mit Klagen über Schmerzhaftigkeit in den langen Rückenmuskeln; da sonst keine organische Veränderung zu konstatieren ist, musste man sich mit der nichtssagenden Diagnose Muskelrheumatismus begnügen.

Vor dem Theocingebrauch, das übrigens ohne die geringsten Nebenerscheinungen gut vertragen wurde, betrug die 24stündige

Harnmenge 1000—1300 ccm. Auf den Gebrauch von Theocinlösung kamen sofort die Zahlen 1600, 1800, 1800, 1900 ccm; da Beschwerden von seiten des alten jetzt zu recidiviren scheinenden ulcus vendriculi sich bemerkbar machen, wird Theocin ausgesetzt; die Harnmenge sinkt wieder auf das vorherige Maass zurück. Auf Theocinzäpfchen lässt sich dann ohne schädliche Beeinträchtigung des mit dem ulcus behafteten Magens wieder eine — wenn auch in bescheidenen Grenzen sich haltende — Steigerung der Diurese erzielen.

Ein analoges Verhalten zeigt folgendes Beispiel:

Johann B., 26 Jahre alt, Dienstknecht, gesund aussehender, kräftig gebauter Mann. Vor 8 Wochen wegen Lungenentzündung im Spital zu Ochsenfurt nach 4wöchentlicher Behandlung als geheilt entlassen. Seit 8 Tagen Schmerzen im Kreuz, weshalb er hiesiges Krankenhaus aufsuchte; sonst keinerlei auf ein organisches Leiden hindeutende Symptome. Diagnose: Neurasthenie.

Theocin in Lösung wird ausgezeichnet vertragen, was im Gegensatze zu der Angabe Minkowskis hervorgehoben sei, dass nämlich bei neuropathischen Individuen sich leicht erregende Wirkungen bemerkbar machten, allerdings bei Theocingaben in Pulverform und bei weitem höherer Dosierung.

Während die Urinmenge früher 1400—1900 ccm, spez. Gew. 1010—1022 sich bezifferte, ergaben sich während der 4tägigen Beobachtung (Patient trat am 5. Tage aus)

1. Tag: Menge 2000 ccm — spez. Gew. 1016:
2. „ „ 2500 „ — „ „ 1014;
3. „ „ 2200 „ — „ „ 1016;
4. „ „ 2100 „ — „ „ 1012.

Eine noch weitere Steigerung der Diurese konnte in folgendem diagnostisch recht unklarem Falle erzielt werden:

Johann Josef G., 28 Jahre alt, Fabrikarbeiter, kommt herein mit vagen Klagen über Rückenschmerzen, ständige Obstipation und Druck im Abdomen; letzterer vielleicht in Folge der schweren Arbeit, die er zu leisten gehabt. Es bestehen Schmerzen beim Akte der Urinentleerung aus nicht zu ergründender Ätiologie — eine gonorrhoische Infection wird entschieden in Abrede gestellt. —

Urinmenge	900	spez. Gew. 1020	kein Theocin
	1800	1012	
	2000	1010	Theoc. 0,4/150,0
	3000	1010	
	3000	1014	
	3100	1012	
	3100	1010	
	2300	1012	

Ausgetreten.

Das Mittel wird vorzüglich vertragen. Patient giebt sogar an, dass die Schmerzen beim Harnlassen lange nicht mehr so stark sind.

Um nun auch die Wirkung des Theocin an ganz gesunden, jeden Fehlers baaren Organismus einwandsfrei zu studieren, nahm ich selbst das Mittel in der üblichen Lösung, wie sie auch die Kranken erhielten, zu mir. Auf den Gebrauch einer Flasche hin konnte ich, eine sich gleichbleibende Zufuhr von Getränken natürlich vorausgesetzt, eine Zunahme von ca. 100 ccm Harn konstatieren. Die Arznei selbst, von etwas bitter-herbem, leicht pappig-metallischem Geschmak nicht gerade sonderlich unangenehm, wurde ohne irgendwelche Nebenwirkung auf das beste vertragen.

Nach Aufzählung der gemachten Beobachtungen und eingehender Besprechung der einzelnen Versuchsresultate und der für die einzelnen Krankheitsgruppen in Betracht kommenden Punkte ist wohl die Thatsache in Übereinstimmung auch mit der von anderer Seite gemachten Erfahrungen klar ersichtlich und unanfechtbar, dass das Theocin in wohl fast allen Fällen den Anforderungen eines ausgezeichneten Diureticums und Anthydropikums vollkommen gerecht geworden ist.

Legen wir uns nun die recht interessante aber schwer zu beantwortende Frage vor, in welcher Weise

das Theocin seine diuretische Wirkung entfaltet, so lässt sich dieses an der Hand unseres Versuchsmaterials nicht mit Sicherheit sagen. Dass eine direkte Beeinflussung der Herzaktion sich niemals hat nachweisen lassen, habe ich bereits mehrfach hervorgehoben, ebenso habe ich schon an einer früheren Stelle darauf hingewiesen, dass ein etwaiges Besserwerden des Pulses, wie auch ich es beobachtet habe, sehr wohl auf eine Entlastung des Gefässsystems infolge der Befreiung des Organismus von überflüssigen hydropischen Ausschwitzungen zurückgeführt werden darf. Wenn auch zugegeben ist, dass eine gewisse Höhe des Blutdruckes überhaupt zum Zustandekommen der Theocinwirkung notwendig zu sein scheint, so muss dem dennoch entgegengehalten werden, dass selbst bei erheblich vermindertem Blutdruck die Wirkung des Medikaments absolut nicht ausblieb; so z. B. bei einer jugendlichen Patientin mit Nephritis chronica parenchymatosa, deren Puls kaum oder gerade noch zu fühlen war, bei der ich selbst mit den geringen Lösungsdosen eine relativ noch mächtige diuretische Wirkung erzielen konnte. Wir sind also anzunehmen gezwungen, um unser Kausalitätsbedürfnis zu befriedigen, dass das Theocin hinsichtlich seiner harntreibenden Wirkungsweise im Nierenparenchym selbst seinen Angriffspunkt hat, in uns allerdings noch nicht bekannter durch weitere experimentelle Studien noch näher feszustellender Weise.

Dass sich in manchen Fällen von geschwächter Herzkraft mit hochgradigen hydropischen Schwellungen sehr wohl eine Kombination des Theocins mit kleinen Digitalisdosen empfehlen dürfte, habe ich bereits in der Schlussbetrachtung über die Wirkung und Anwendungsweise des Theocins bei den verschiedenen Formen der

Nephritis des näheren erörtert und bitte ich, dort nachzusehen.

Was die Theocinwirkung im Allgemeinen betrifft, so wäre zusammenfassend folgendes darüber zu sagen:

In den meisten Fällen steigt die Harnmenge sofort beträchtlich an, bis auf das Doppelte, bisweilen auch 3—5fache. Die Wirkung ist nicht nachhaltig, sondern bleibt nach einiger Zeit d. h. in zwei bis drei Tagen aus, so dass eine weitere Verabreichung des Mittels zu erfolgen hat, will man den Fall nach dieser Richtung hin weiter behandeln. Hiebei ist jedoch hervorzuheben, dass dann ein Nachlassen der Wirkung bei derselben Dosis stets zu konstatieren ist — von einer erheblichen Steigerung der Dosis muss man wegen der dann nicht ausbleibenden schädlichen Nebenwirkungen absehen. — Nur in einem Fall konnte ich beobachten, dass bei etwa 14tägiger Eingabe von Theocin überhaupt keine diuretische Wirkung eintrat, sodass die weitere Verabreichung hier zwecklos war. Dennoch scheint eine dauernde Gewöhnung des Körpers an das Mittel nicht einzutreten. Für die Richtigkeit dieses Satzes sprechen diejenigen oben bereits aufgezählten Fälle, bei denen auf Verabfolgung von Theocin stets eine prompte Wirkung eintrat, indem die Urinmenge sofort auf das Vielfache der vorhergehenden anstieg, um dann mit dem Aussetzen unserer Arzenei sofort wieder auf dem alten, ja auf einen geringeren als den alten Wert zurückzufallen. Setzten wir nun das Mittel einige Tage aus, so trat bei erneuter Darreichung des Medikaments abermals eine volle Wirkung ein; und selbst noch späterhin liess sich konstatieren, dass die Wirkung ebenso stark war, wie die vorigen Male, was eine Übereinstimmung bildet

mit einem von Meinertz beschriebenen Fall und im Gegensatze steht zu dem von Minkowski beschriebenen Beispiel. Auch der Umstand erscheint mir bemerkenswert und der Beachtung wohl wert, dass bei allerdings bei weitem nicht allen Kranken, die bei der ersten Darreichung auch auf andere Diuretika gut reagiren, dann aber nicht mehr, sich durch Theocinverabreichung noch eine ganz gute den jeweiligen Indikationen oft völlig genügende Wirkung erzielen lässt, etwa derart, dass bestehende Oedeme unter Theocinbehandlung noch zu einem erheblichen Rückgange zu bringen sind.

Indem im Vorhergehenden die Vorteile der Theocinmedikation zur Sprache gebracht sind, ist es ein Postulat objektiver Betrachtung, auch auf die schädlichen Nebenwirkungen, die diese Therapie mit sich bringen kann, hier etwas näher einzugehn.

Bei Aufzählung der unangenehmen Nebenwirkungen des Theocins wurde vornehmlich in einigen Fällen der Magen in Mitleidenschaft gezogen, sich kundgebend durch vorübergehende Störung des Appetits verbunden mit Übelkeit, Durchfall und Erbrechen; und zwar verhielten sich diese Begleiterscheinungen wie bei fast allen Diureticis, individuell sehr verschieden. Bei einigen Patienten traten die Störungen — und fast nur bei Verabreichung in Pulverform — in sehr ausgeprägtem Masse hervor, während viele Kranke — bei Eingabe in Lösung fast alle — das Mittel ohne jegliche Beeinträchtigung ihres subjektiven und objektiven Wohlbefindens vertrugen.

Es geht, wenigstens an der Hand meiner Versuchsresultate, mit Evidenz und Deutlichkeit hervor, dass sich die üblen Nebenerscheinungen direkt vermeiden lassen, wenn das Theocin nicht in Pulverform, sondern

einfach in der oben angegebenen Modification als Solution gegeben wird. Wenn Minkowski, der das Theocin nur in Pulverform und zwar in relativ hoher Dosierung seinen Patienten verabreichte, berichtet, dass in zweien seiner Fälle die Medikation überhaupt nicht durchgeführt werden konnte, weil das eingegebene Theocin regelmässig erbrochen wurde, und auch einige andere seiner Kranken nach mehreren Tagen noch über Übelkeit und Appetitlosigkeit klagten, so kann ich dem entgegenhalten, dass bei meinen Kranken, sofern ich das Theocin in Lösung verschrieben hatte, sich etwas derartiges nie konstatieren liess. Nur in einem Falle, allerdings erst gegen Ende einer über Wochen sich erstreckenden Theocinbehandlung (bei Max Sch., Taglöhner), musste ich wegen konstanter durch das Theocin wie es schien unterhaltener Diarrhoe mit dem Medikament selbst in der schwachen Lösungsform aussetzen. Auf der andern Seite muss selbstverständlich zugegeben werden, dass eine wenn auch relativ sehr geringe Anzahl von Patienten das Theocin in Pulverform von 2,0 bis 4,0 pro dosi geradezu vorzüglich ohne auch nur die geringsten Nebenerscheinungen vertragen konnte. —

Die Magen-Darmstörungen mit ihrer zur natürlichen Folge habenden Alteration des Allgemeinbefindens erweisen sich also jedenfalls nicht als ein unüberwindliches Hindernis für den Gebrauch unseres Medikaments. Sie lassen sich durch die Darreichung in den angegebenen verdünnten Lösungen und besonders durch die Verordnung, die Arznei nach den Mahlzeiten einnehmen zu lassen, bis auf ein minimum verringern. „Vielleicht werden sie sich vollständig vermeiden lassen, wenn es gelingt, ein auch zur subkutanen Injektion geeignetes Doppelsalz darzustellen, was bis jetzt noch nicht mög-

lich war. Auch das reine Theobromin belästigt ja den Magen und wird daher in Form von Doppelsalzen angewandt."

Abgesehen von der soeben erörterten zeitweise zu Stande kommenden Beeinträchtigung der Magen-Darmfunktion, sei im Gegensatze zu den Beobachtungen Minkowskis hier hervorgehoben, dass ich Erregungszustände, Schlaflosigkeit, Müdigkeit oder sonstige nervöse Erscheinungen niemals habe beobachten können. Der Schlaf der Patienten wurde durch das Mittel in keiner Weise gestört. Auch bei neuropatisch belasteten und die Merkmale der Neurasthenie an sich tragenden Menschen vermochte ich eine direkt erregende Einwirkung des Theocin nicht festzustellen; wo nun Aufregungszustände sich dennoch einstellen sollten, ist man sehr wohl zu der durch nichts zu widerlegenden Annahme berechtigt, dass ein derartig neuropathisch veranlagtes Individuum allein schon durch die plötzliche Steigerung der Diurese und das rasche Schwinden von etwaigen Oedemen sehr aufgeregt werden kann. In derartigen Fällen wird man gut thun, um die Erregung herabzumindern, auf den Rat von Prof. Dreser hin das Theocin gleichzeitig mit 1,0 Hedonal zu verabreichen.

Von einer schädlichen Reizwirkung auf die Nieren habe ich, wie bereits an einer früheren Stelle des genaueren ausgeführt ist, bei der Anwendung des Theocins in völliger Uebereinstimmung überdies mit allen wenn auch geringen bisher gemachten Erfahrungen von anderer Seite, nichts auch nicht das mindeste bemerken können. Bei Krankheitszuständen der Niere liess sich durchweg konstatieren, dass mit der Steigerung der Urinmenge der Albumengehalt des Harnes zurückging

und der Gehalt an morphotischen Bestandteilen sich verringerte.

Trachten wir nunmehr danach, die Fälle nach der Art der Krankheitskategorien, in denen das Theocin seine Wirkung entfaltet hat oder nicht, zu gruppieren, so dürfte dieses bei dem z. Z. noch nicht sehr grossen Beobachtungsmaterial, eine recht schwierige kaum wirklich gut durchführbare und undankbare Aufgabe sein.

Da ist es nun einmal zunächst eine feststehende Thatsache, dass die Intensität in der Wirkungsweise der verschiedenen Diuretica individuell eine äusserst verschiedene ist. So ist es z. B. eine auch unter Laien bekannte Erfahrungsthatsache, dass der Genuss einer Tasse Kaffee oder Thee bei einer grossen Zahl von Menschen eine starke harntreibende Wirkung im Gefolge hat, während wieder auf der anderen Seite bei vielen Menschen derselbe Genuss völlig wirkungslos bleibt. Es darf uns also in keiner Weise Wunder nehmen, wenn auch das Theocin, zwar nicht direkt versagt, so doch in dem einen Falle eine recht minimale, in dem anderen wieder eine ganz kolossale diuretische Wirkung entfaltet.

Am wirksamsten erwies sich das Theocin, wie aus den Beobachtungen hervorgeht, in den Fällen. in welchen beträchtliche Oedeme bestanden; hier kam auch die harntreibende Kraft des Medikaments am entschiedensten zum Ausdruck.

Am allerwenigsten ermutigend waren wohl die Erfolge bei Pleuritis; wenn auch die diuretische Wirkung nicht ausblieb, so zeigte sich dennoch die pleuritische Affection im grossen Ganzen unbeeinflusst. Die Versuche am sonst gesunden Menschen lieferten ebenfalls,

im Gegensatz zu den am Charlottenburger Krankenhaus gemachten Erfahrungen, überall den vollen Beweis für die harntreibende Kraft des Theocins.

In dem Sinne zuverlässig, dass nach jedesmaligem Gebrauche unseres Mittels eine vermehrte Diurese eintreten musste, ist nun freilich das Theocin — analog allen übrigen Diureticis — nicht. Wo andere Mittel aber bereits versagten, liess sich bisweilen mit Theocin noch eine prompte Wirkung erreichen, eine Eigenschaft, die wohl Beachtung verdient.

Vergleichen wir nunmehr noch zum Schluss unserer Betrachtungen das Theocin bezüglich seiner Wirkungsweise mit den ihm so nahe verwandten Alkaloïden Theobromin und Coffeïn, so wäre hervorzuheben, dass gegenüber dem in dem ölreichen Samen des Kakaobaumes (Theobroma Cacao) sich findenden Theobromin, welchem das Theocin in seinen Wirkungen ähnlich ist, letzteres den Vorteil der stärkeren und rascheren Wirksamkeit hat, welche die Anwendung bei weitem kleinerer Dosen gestattet.

Bezüglich eines Vergleiches mit dem in den Samen des Kaffeebaumes (Coffea arabica), den Blättern des Theestrauches (Thea chinensis) und in den neuerdings vielgenannten Colanüssen hier im Colanin neben Gerbsäure sich findenden Coffeïn ist zu bemerken, dass das Theocin als vollwertiger Ersatz hierfür nicht in jeder Beziehung anzusehen ist. Zwar sind die diuretischen Wirkungen des Theocin bei weitem stärker; doch fehlt ihm die excitierende Wirkung auf's Herz, die gerade dem Coffeïn in hohem Maasse zukommt und die erregende, jener der Narcotica der Fettreihe (Alkohol) gerade entgegengesetzte Wirkung auf das centrale Nervensystem.

Nach Dreser's Untersuchungen über Coffeïn nimmt am Herzen der Kaltblüter Pulsvolumen und absolute Herzkraft zu. Beim Menschen wächst die Pulsfrequenz und der Blutdruck steigt. Auf grosse Dosen erfolgt Arythmie (Herzklopfen). Aber gerade der Mangel geschilderter Eigenschaften macht das Theocin wieder anwendbar in Fällen, in denen das Coffeïn mit seiner das Herz, die quergestreifte Muskulatur und das centrale Nervensystem beeinflussenden Wirkung nicht indicirt ist.

In Anbetracht der Möglichkeit einer synthetischen Darstellung und infolge der geringen Dosis, die, wie wir gesehen, schon zu einem Erfolge genügt, dürfte sich der Preis des Theocins erheblich billiger gestalten, als der aller anderen neueren Diuretika.

So kann das Theocin, als das zur Zeit am besten wirkende Diuretikum, als eine wesentliche Bereicherung unseres Arzneischatzes angesehen und zu weiteren therapeutischen Versuchen auf das wärmste empfohlen werden.

Zum Schlusse erlaube ich mir, Herrn Geheimrat Prof. Dr. v. Leube für die freundliche Zuweisung der Arbeit und die gütige Übernahme des Referats, sowie Herrn Oberarzt Dr. Lion, Assistent auf der internen Station des Kgl. Juliusspitals, für die liebenswürdige teilweise Überlassung von Material zu meiner Arbeit meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Lebenslauf.

Ich, Zacharias Rattner, mosaischer Konfession, wurde am 3. Mai 1878 zu Memel in Ostpreussen als der Sohn des Kaufmanns Urias Rattner und dessen Ehefrau geb. Günsburg geboren. Nach Besuch des Kgl. Luisengymnasiums zu Memel von Oktober 1885 an, erwarb ich mir Ostern 1898 das Zeugnis der Reife dortselbst. Im April 1898 bezog ich die Universität Königsberg i/Pr., woselbst ich, meine medizinische Studien beginnend, zwei Semester verblieb. Im Sommersemester 1899 begab ich mich nach Würzburg; hier bestand ich Ostern 1900 die ärztliche Vorprüfung. W.-S. 1900/01, S.-S. 1901 und W.-S. 1901/02 studierte ich alsdann in Berlin und setzte dann meine Studien im Sommersemester 1902 in Würzburg wieder fort, woselbst ich am 26. Januar 1903 als Arzt approbiert wurde. Vorstehende Dissertation, auf Grund welcher ich am 4. März 1903 promovierte, habe ich unter der Leitung des Herrn Geheimrat Prof. Dr. v. Leube an der internen Abteilung des Kgl. Juliushospitals verfasst.